

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 91

Travail des Laboratoires de Chimie biologique médicale et toxicologie de la Faculté de
Médecine de Montpellier (Professeur P. Cristol)

LE CHOLESTÉROL TOTAL ET ESTÉRIFIÉ DU SÉRUM SANGUIN

A L'ÉTAT NORMAL ET DANS
CERTAINS ÉTATS HÉPATIQUES

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la faculté de Montpellier, le 20 Juillet 1942

par

André ILLAIRE

né le 3 Septembre 1912 à Nîmes

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Examineurs de la thèse	{	MM. CRISTOL, professeur, <i>président</i>	{	<i>assesseurs</i>
		BAUMEI., professeur		
		MONNIER, agrégé		
		CADERAS DE KERLEAU, agrégé		

NIMES

IMPRIMERIE CHASTANIER FRÈRES ET ALMÉRAS

12, Rue Pradier, 12

1942

LE CHOLESTÉROL TOTAL
ET ESTERIFIÉ DU SÉRUM SANGUIN
À L'ÉTAT NORMAL ET DANS
CERTAINS ÉTATS HÉPATIQUES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Travail des Laboratoires de Chimie biologique médicale et toxicologie de la Faculté de
Médecine de Montpellier (Professeur P. Cristol)

LE CHOLESTÉROL TOTAL ET ESTÉRIFIÉ DU SÉRUM SANGUIN

A L'ÉTAT NORMAL ET DANS
CERTAINS ÉTATS HÉPATIQUES

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la faculté de Montpellier, le 20 Juillet 1942

par

André ILLAIRE

né le 3 Septembre 1912 à Nîmes

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Examineurs de la thèse	{	MM. CRISTOL, professeur, <i>président</i>	{	<i>assesseurs</i>
		BAUMEL, professeur		
		MONNIER, agrégé		
		CADERAS DE KERLEAU, agrégé		

NIMES

IMPRIMERIE CHASTANIER FRÈRES ET ALMÉRAS

12, Rue Pradier, 12

1942

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

Chaires :	
Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie.	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie.	CRISTOL.
Physique médicale.	PECH.
Anatomie pathologique et médéc. expériment.	BAUMEL.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médic. et clin. propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	L. RIMBAUD.
Clinique chirurgicale	GIRAUD, doyen
Clinique obstétricale	MASSABUAU, <i>assesseur</i>
Clinique des maladies ment. et nerveuses.	RICHE.
Clinique des malad. des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge.	P. DELMAS.
Clinique de dermato-syphiligraphie	EUZIERE, doyen hon.
Clinique chirurg. infantile et orthopédie.	BOUDET.
Clinique des maladies des voies urinaires.	MARGAROT.
Clinique gynécologique	ETIENNE.
Clinique ophtalmologique	JEANBRAU.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.	LAPEYRE.
	DEJEAN.
	TERRACOL.
Charges de cours :	
Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Raciologie	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. TEDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES,
GALAVIELLE, VIRE, BOSC, VILLARD, GRYNFELTT.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.		MM.	
Chimie.....	MONNIER, agrégé.	Clinique de la tuber-	
Microbiologie.....	CARRERE, agrégé	culose.....	VIDAL, professeur.
Histoire nat. médic.	HARANT, agrégé.	Pathologie chir.....	MOURGUE-
Pharmacologie.....	HARANT, agrégé.		MOLINES, agr.
Pathologie médicale	BOUCOMONT, agr.	— — — — —	TRUC, agrégé.
— — — — —	BERT, agrégé.	Chirurgie expérim.	GUIBAL, agrégé.
Propédeutique méd.	P. RIMBAUD, agr.	Médecine opérat.....	ROUX, agrégé.
Clinique interne	PUECH, professeur	Accouchements.....	CADERAS
Clinique des malad.			DE KERLEAU, agr.
contagieuses.....	JANBON, professeur.	Stomatologie.....	N...

Agrégés en exercice

MM.		MM.	
Médecine.....	P. RIMBAUD.	Chirurgie.....	MOURGUE-
— — — — —	BOUCOMONT.		MOLINES.
— — — — —	BERT.	— — — — —	GUIBAL.
— — — — —	LAFON, chargé d'agr.	— — — — —	ROUX.
Chimie.....	MONNIER.	Urologie.....	TRUC.
Bactériologie.....	CARRERE.	Accouchements.....	CADERAS
Histoire nat. médic.	HARANT.		DE KERLEAU, ✓

Examineurs de la thèse

MM. CRISTOL, professeur, président. MM. MONNIER agrégé.
BAUMEL, professeur. CADERAS DE KERLEAU, agrégé.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

*Qui n'ont cessé de se sa-
crifier pour moi et à qui
je dois tout.*

A MA FEMME

*Auren pèr nautri di malaut
Lis amistanço,
[{ Sis esperanço
Contro lou mau,
Qu'acò douno la benuranço.*

A MES BEAUX PARENTS

A MES CAMARADES DU FRONTSTALAG 192

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A LA MAIRE PROUVENÇO

A NOTRE PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CRISTOL

*Professeur de Chimie Biologique Médicale et de
Toxicologie à la Faculté de Médecine de Montpellier
de Montpellier*

*Qui nous a fait le très
grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

*En témoignage de notre
profond respect.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUMÉL

toujours très bienveillant envers nous.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ MONNIER

qui a bien voulu nous guider dans ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ
CADERAS DE KERLEAU

*que nous ne saurions trop
remercier de l'aide précieuse
qu'il nous a apportée.*

INTRODUCTION

A la détermination globale de la Cholestérolémie s'est substituée peu à peu une étude plus subtile qui fait intervenir les états sous lesquels le cholestérol se rencontre dans les tissus : cholestérol libre et cholestérol uni à des acides gras dit cholestérol estérifié.

Le siège de cette estérification que de nombreux auteurs placent électivement dans le foie donne à cet organe un rôle de premier plan dans ce métabolisme, l'étude du rapport :

$$\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$$

devient de ce fait un procédé précieux pour l'exploration des fonctions hépatiques. 1

Nous nous sommes proposé dans ce travail d'étudier les variations physiopathologiques de ce rapport dans des sérums considérés comme normaux et celles observées dans diverses lésions hépatiques afin d'en dégager la signification physiologique et la portée clinique.

Nous avons pour cela emprunté un certain nombre de résultats analytiques à Monsieur le Professeur-agrégé MONNIER qui a bien voulu nous autoriser à en faire état.

La comparaison avec d'autres données antérieurement publiées nous permettra d'établir la relation qui doit exister entre les modifications du rapport

$$\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$$

et l'importance des troubles du fonctionnement hépatique.

Notre exposé sera divisé de la façon suivante :

I.— Généralités.

II.— Le rapport $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$, sa signification.

III.— La technique employée, sa justification.

IV. Les esters du cholestérol chez les sujets normaux.
Influence de l'alimentation.

V.— Les esters du Cholestérol chez les hépatiques.
Influence de l'alimentation.

VI. — Interprétation des résultats, résumé et conclusion.

Avant d'entreprendre l'exposé de ce travail, il nous est agréable de remercier Monsieur le Professeur CRISTOL, chez qui nous avons trouvé, en maintes circonstances, un appui et un accueil véritablement paternels.

Notre reconnaissance va également à Monsieur le Professeur BAUMEL, qui a eu l'extrême obligeance de nous communiquer les observations de son service et de nous guider sur une question dont il a été un des promoteurs.

Nos remerciements s'adressent également à Monsieur le Professeur agrégé MONNIER qui a bien voulu mettre à notre disposition les analyses effectuées dans son laboratoire, et nous a fait l'honneur de juger ce travail.

Que notre excellent camarade et ami, BENEZECH, assistant de Monsieur le Professeur CRISTOL sans lequel nous n'aurions pu entreprendre et poursuivre ce travail, trouve ici l'expression de nos remerciements pour l'aide qu'il nous a prodiguée largement.

CHAPITRE I

GÉNÉRALITÉS SUR LA PHYSIOLOGIE DU CHOLESTÉROL

Le Cholestérol découvert en 1775 par CONRADI dans les calculs biliaires est un alcool polyclique désaturé, hautement condensé en carbone. Isolé successivement de la bile de l'homme et des animaux (Chevreul), du sang, de diverses humeurs pathologiques, on l'a retrouvé depuis dans tous les tissus et dans tous les liquides de l'organisme où il existe à l'état libre ou combiné aux acides gras supérieurs sous forme d'esters oléique, stéarique, palmitique.

Dans certains milieux comme le cerveau, la bile, le Cholestérol est presque entièrement à l'état libre, tandis que la plupart du temps on trouve les deux formes libre et estérifiée.

Chimiquement, il appartient au groupe des stérols dont l'unité est due au noyau cyclopentenophenantrenique, c'est un corps solide, blanc, insoluble dans l'eau, les alcalis et les acides minéraux étendus, soluble dans l'éther et le chloroforme, qui cristallise en fines aiguilles à partir de ces solutions. Il fond à 146° et bout à 360 ; comme tous les stérols il donne avec l'acide sulfurique concentré et l'anhydride acétique des réactions colorées caractéristiques ; il s'unit au digitonoside en donnant un composé d'addition insoluble.

Le Cholestérol, avons-nous dit, existe dans tous les tissus ; dans le sang on le trouve dans les éléments figurés et dans la phase liquide.

1^o dans les *globules* il se trouverait au taux de 1 gr. 15 à 1 gr. 30 par litre (LEURET et DUTRENIT) (1).

D'après AUJALEU, BUGNARD, COLOMBIES et GUILHEM (2), le Cholestérol globulaire pourrait subir des variations d'ordre physio-pathologique notamment au cours de la grossesse tandis qu'il resterait fixe d'après Guy LAROCHE et GRIGAUT (3).

2^o Dans le *sérum*, il présenterait des variations plus accusées. C'est le Cholestérol sérique, appelé cholestérolémie, qui présente seul un intérêt clinique d'après LAROCHE et GRIGAUT (4).

3^o Dans le *plasma*, il serait en quantité moindre que dans le *sérum* (BUGNARD) (5), cette diminution du taux étant dû la plupart du temps à la dilution du plasma consécutive à l'issue d'eau hors des globules causée par l'addition au sang d'un anticoagulant salin, en général l'oxalate de sodium.

Dans le sang, avons-nous dit, le Cholestérol est réparti sous deux formes :

- à l'état libre,
- à l'état estérifié : Cholestérol + acides gras, surtout acides palmitique et oléique.

Normalement, dans le *sérum* il y a par litre :

0 g. 70 de Cholestérol libre,

1 g. 00 de Cholestérol estérifié.

Le rapport $\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = 70 \text{ p. } 100$ Cholestérol

total = Cholestérol libre + Cholestérol estérifié

Ses limites normales sont entre 55 et 80 p. 100.

La relative constance du Cholestérol dans le sang pose trois problèmes :

- 1^o celui de son origine.
- 2^o celui de son élimination,
- 3^o celui de sa régulation.

1.— Si l'origine exogène du Cholestérol ne peut être mise en doute depuis que l'on connaît l'influence difficile à constater, mais réelle d'une ration alimentaire particulièrement riche en Cholestérol sur son taux dans le sang, on doit nécessairement admettre une origine endogène régularisant l'inconstance des apports extérieurs.

Différents organes interviennent avec une importance d'ailleurs très variable dans la cholestérogénèse : les surrénales (CHAUFFART) (6), la rate (ABELOUS et SOÛLA) (7), les reins et l'intestin (COLOMBIES) (8), le système réticulo-endothélial, ont des rôles respectifs qu'il est difficile de préciser.

Mais les travaux concernant le foie sont plus significatifs.

Effectivement, outre l'hypocholestérolémie habituelle de la grande insuffisance hépatique, des infections aiguës graves, des ictères graves infectieux, divers faits expérimentaux permettent de considérer le foie comme producteur du Cholestérol. Signalons en particulier qu'à la suite d'administrations répétées de chloroforme à un chien, DUCCESCHI (9) a obtenu, après une petite hypercholestérolémie passagère une chute du taux de ce corps dans le sang en même temps qu'il se développe

un syndrome ictérique à issue fatale ; or, nous savons depuis les expériences de GRAHAM que le chloroforme produit à la longue une nécrose et une dégénérescence du parenchyme hépatique.

Donc l'insuffisance hépatique expérimentale produit sur le métabolisme du Cholestérol les mêmes effets que le syndrome clinique. Nous aurons d'ailleurs l'occasion de voir que le foie intervient également dans la

Cholestérol estérifié
Cholestérol total

régulation du rapport
qui devient ainsi un test important pour apprécier l'état de fonctionnement hépatique.

II.— Depuis CONRADI qui l'avait découvert dans les calculs biliaires, on pensait que le Cholestérol était un produit d'élimination du foie.

Il résulte d'études analytiques faites comparativement sur la veine sus-hépatique et la veine porte que le foie reçoit du Cholestérol apporté par le sang et l'élimine tout au moins en partie, soit directement, soit après transformation en acides biliaires, phénomène qui, pressenti en 1913 par GRIGAUT à la suite d'examens du sang et de bile chez les lithiasiques et de rapprochement entre l'hypercholestérolémie et l'hypocholelémie constatées devait être chimiquement établi par les travaux de WINDAUS et WIELAND.

L'évolution du Cholestérol vers les acides biliaires n'est d'ailleurs pas la seule possible ; nous ne saurions passer sous silence la voie métabolique qui conduit des stérols en général et du Cholestérol en particulier vers les vitamines D, vitamines antirachitiques, pouvant

être synthétisées par les organismes végétaux, les levures, l'ergot de seigle, etc. et par les organismes animaux grâce à l'irradiation ultraviolette naturelle du soleil lui-même ou irradiation artificielle par des lampes à vapeur de mercure.

Enfin les acides biliaires eux-mêmes, tout au moins un d'entre eux, l'acide lithocolique servent d'intermédiaire entre le Cholestérol et les hormones sexuelles, filiation qui est cliniquement objectivée par la fréquence de l'insuffisance hépatique pendant la grossesse.

III. - Le taux de la cholestérolémie est extrêmement variable avec les espèces. Chez l'homme adulte le chiffre moyen normal du Cholestérol du *sérum* (1) oscille entre 1,40 et 1,80 g. par litre, cette teneur varie entre ces limites d'un individu à l'autre, mais si l'on dose le composé chez un individu déterminé, à jeun, en prélevant le sang à la même veine et dans les mêmes conditions on constate en général que le taux reste sensiblement constant; il doit donc exister un mécanisme régulateur.

Il est d'ailleurs un point que nous voudrions mettre en relief: c'est que tous les faits connus viennent illustrer la stabilité biochimique du Cholestérol. L'examen des deux facteurs: production ou apport du Cholestérol d'une part, et perte ou consommation d'autre part, nous apprend que l'apport exogène est

(1) La teneur en cholesterol du plasma est en général plus faible par suite de la dilution due à l'addition au sang d'un anti-coagulant salin.

faible, que l'élaboration du Cholestérol se fait sans modification préalable de ce constituant. Sur le terrain de la régulation cholestérolémique, l'étude du cycle biochimique du Cholestérol ne nous apprend rien; il y a cependant un mécanisme physiologique, dont l'étude même succincte sort du cadre de cet exposé. Nous dirons seulement que le poumon, le foie, la rate, le pancréas ont dans cette régulation des rôles respectifs plus ou moins importants, compte tenu de ce fait que la régulation de la cholestérolémie n'est qu'un aspect de l'ensemble des fonctions régulatrices aboutissant à la stabilité du milieu sanguin.

Le problème des variations de la cholestérolémie est actuellement un des plus importants de la pathologie rénale et surtout hépatique. Les travaux de GRIGAUT (10) auxquels il est indispensable de se rapporter pour une étude complète de la question ont montré en effet que les relations entre le foie et le Cholestérol pouvaient schématiquement être envisagées de la façon suivante :

I.— l'hypercholestérolémie est la règle dans les états s'accompagnant de troubles de la sécrétion biliaire (CHAUFFART, GUY LAROCHE et GRIGAUT).

II.— l'hypocholestérolémie se voit dans l'ictère grave, les ictères infectieux et l'ictère par rétention à la période cachectique.

III.— la cholestérolémie est normale dans les cirrhoses du foie.

Il s'agit, bien entendu, de données qui doivent s'interpréter avec le maximum de souplesse et il faut insister sur la nécessité qu'il y a à ne pas donner à de telles classifications une valeur trop absolue.

D'ailleurs, la question est en fait beaucoup plus complexe et nous ne saurions mieux le montrer qu'en rapprochant la conclusion à laquelle sont parvenus CHAUFFART, LAROCHE et GRIGAUT, en 1920 qui écrivent que toutes les maladies du foie ne s'accompagnent pas d'hypercholestérolémie et une phrase tirée de la thèse de COLOMBIES en 1924 : « L'hypocholestérolémie est le témoin d'une déchéance profonde de la glande hépatique, l'hypercholestérolémie est l'indice de la résistance du foie et de sa réaction aux facteurs qui troublent le fonctionnement normal de l'organisme.

Signalons d'ailleurs en passant que cette définition ne contredit pas l'ancienne conception de l'hypercholestérolémie, indice de la résistance de l'organisme, elle ne fait qu'indiquer l'organe qui jouerait le principal rôle.

Ces faits permettent de penser qu'un rôle de premier plan est dévolu au foie dans la biologie du Cholestérol ou plus exactement que le Cholestérol est une des substances participant à la physiologie hépatique.

CHAPITRE II

LE RAPPORT $\frac{\text{CHOLESTÉROL ESTÉRIFIÉ}}{\text{CHOLESTÉROL TOTAL}}$ SA SIGNIFICATION.

Jusqu'ici il n'a été question que du Cholestérol total. On ne s'est placé qu'au point de vue quantitatif, en négligeant le point de vue qualitatif; en d'autres termes on n'a pas tenu compte de la qualité du Cholestérol et de son indépendance ou de sa combinaison avec les acides gras, comme vont le faire en particulier A. DE MORAIS SARMENTO et BRUNO DA COSTA (11), LAROCHE, GRIGAUT et COSTES (12).

Déjà, en 1833, BOUDET décrit une substance qu'il retire du sang en même temps que le Cholestérol: la séroline, dont il montre la parenté chimique avec ce corps, et qui ne serait autre que le Cholestérol estérifié.

En 1895, HURTHLE (13) note la présence du Cholestérol libre et de ses esters oléique et palmitique.

En 1924, BLOOR (14) pense qu'existent encore d'autres esters, dus à la combinaison du Cholestérol avec d'autres acides gras moins saturés que l'acide oléique.

En 1926, THANHAUSER et SKLABES (15) montrent, les premiers, que dans les grosses lésions du foie, la valeur des esters du Cholestérol s'abaisse et peut devenir presque nulle dans les cas très graves.

THANHAUSER pense que le foie est l'organe régulateur du rapport
$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$$

Le foie estérifie le Cholestérol et peut aussi décomposer ses esters au moyen d'une estérase à action réversible (KOUDO et SCHULTZ). On a formulé l'hypothèse que la réduction de cette capacité (estérification du Cholestérol libre) constituerait un bon signe d'insuffisance hépatique et que les esters du cholestérol n'existeraient pas dans le sang, dans les cas de grandes insuffisances hépatiques.

ADLER, LEMMAL et EPSTEIN (16), rapportent directement la diminution des esters du Cholestérol à la gravité de la lésion hépatique et lui attribuent une valeur pronostique. Mais ENDERLEN, JENKE, ROSENTHAL, LICHT et NELCHIOR au cours d'expériences d'hépatectomie, BURGER et HALES dans les lésions hépatiques graves, STERN et LUCHANTKI pendant leurs recherches cliniques et expérimentales, n'ont pas constaté que les esters du Cholestérol aient disparu ni même parfois aient seulement diminué.

En 1933, A. «3 MORAIS-SARMENTO et M. J. BRUNO DA COSTA dosent le Cholestérol libre et ses esters sur 20 malades atteints d'affections hépatiques, d'après la méthode de KATSURA-MATAKEYA¹¹ après avoir évalué les fonctions pigmentaires et hydrocarbonées du foie par l'expérience de l'épreuve de la galactosurie provoquée :

Sur 5 malades atteints de cirrhose atrophique de Laënnec, sans aucun signe clinique ou de laboratoire d'insuffisance hépatique, deux présentaient respectivement des rapports de 55 et 35 pour 100.

Le chiffre le plus bas était un malade présentant un syndrome ictéro-ascitique d'insuffisance hépatique.

Dans les autres cas :

- Cirrhose graisseuse de Sabouraud ;
- Atrophies hépatiques par infection syphilitique ;
- Atrophies hépatiques par intoxication par l'atophan ;
- Ictères infectieux.

Le rapport $\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$ a atteint de 50 à 60 pour 100.

Chez les malades ayant des valeurs très abaissées de ce rapport 34 pour 100, 27 pour 100, 36 pour 100, la fonction hydrocarbonée n'aurait pas subi d'altération. Chez un sujet atteint d'une cirrhose graisseuse de SABOURAUD, le rapport était de 27 pour 100.

Voici les résultats très instructifs obtenus par MORAIS-SARMENTO et DA COSTA, chez le même malade, porteur d'une atrophie subaigüe du foie :

	Cholest. libre	Ch. estérif.	Rapport E/T
1 ^{re} analyse.....	0,89	0,61	40 p. 100
2 ^{me} analyse.....	1,17	0,62	34 p. 100
3 ^{me} analyse.....	1,20	0,27	12 p. 100

L'épreuve de la galactosurie provoquée n'aurait jamais été positive.

En 1938, ADLER, LEMMAL et EPSTEIN notent des faits analogues chez des sujets atteints d'atrophie jaune aigüe ou subaigüe ; ces auteurs disent en conclusion que dans les cirrhoses atrophiques de Laënnec *sans autres complications* le pouvoir du foie se maintient entier pour l'estérification du Cholestérol ; il en est de même dans les cas déjà étudiés de lithiase biliaire ou de foie

cardiaque. Par contre, la diminution du pouvoir d'estérification du Cholestérol se produit dans les cas de lésions intenses du parenchyme hépatique avant que l'insuffisance de la fonction hydrocarbonée ne se soit manifestée. Cette diminution peut parfois devenir un élément important de pronostic.

En 1934, LAROCHE, GRIGAUT et COSTES (12) ont étudié les variations pathologiques du rapport

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$$

D'après eux :

dans les ictères : le rapport est abaissé, l'augmentation portant surtout sur le Cholestérol libre 30 et 40 pour cent.

(ce qui indiquerait un trouble modéré)

dans les cirrhoses : le rapport reste normal.

dans les néphrites : d'après WIDAL (17) le rapport reste dans ses limites normales malgré l'augmentation parfois considérable du Cholestérol total.

En effet la lipidémie des brightiques consiste en une augmentation du Cholestérol libre, des esters et des acides gras totaux, de telle sorte que les différents éléments restent vis-à-vis l'un de l'autre sensiblement dans le même rapport que dans le sérum normal.

Si le rapport s'abaisse, cela indiquerait une lésion hépatique associée.

dans la maladie d'Addison : le rapport a été trouvé normal ce qui semble indiquer que les capsules surrénales n'interviendraient pas dans le processus d'estérification du Cholestérol.

dans les Xanthelasma et Xanthomes : Le rapport est abaissé entre 11 et 35 pour 100 et s'élève après radiothérapie hépatique.

Dans les ulcères gastro-duodénaux, le diabète avec ou sans acidose, les myxoédèmes, les maladies infectieuses, le rapport reste dans les limites normales.

Et LAROCHE, GRIGAUT et COSTES concluent que la diminution du rapport $\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$ est l'indice d'une insuffisance hépatique.

La modification du quotient chez les sujets ayant subi l'action de la radiothérapie hépatique à dose excitante est un puissant argument en faveur du siège hépatique de l'estérification. Le type de chute considérable est celui que l'on observe au cours d'ictères graves où on voit le rapport E/T descendre vers zéro, le sang ne contenant presque plus que du Cholestérol libre.

Ces résultats parfois contradictoires montrent toutefois que le simple examen de la cholestérolémie totale est moins instructif que l'étude comparée des états sous lesquels se trouve le Cholestérol dans le sang ce qui justifie l'étude que nous avons entreprise.

CHAPITRE III

TECHNIQUE DE DOSAGE

$$\text{La détermination du rapport } \frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$$

implique la nécessité de pouvoir évaluer chacun des termes ou du moins deux des trois éléments : Cholestérol total, Cholestérol libre, Cholestérol estérifié.

La technique pondérale de WINDAUS (18) est basée sur la précipitation du Cholestérol libre par le digitonose, grâce à la formation d'un complexe Cholestérol-digitonose, insoluble dans l'alcool. L'union de ces deux composés s'effectuant par l'intermédiaire de la fonction alcool du Cholestérol, on conçoit que le Cholestérol estérifié, c'est-à-dire uni à des acides gras, précisément par sa fonction alcool, ne pourra se combiner au digitonose. Cette réaction permettra donc la séparation entre le Cholestérol libre et le Cholestérol estérifié, celui-ci pouvant être évalué pondéralement par précipitation au digitonose, après saponification du filtrat obtenu à la suite de la première précipitation. Le Cholestérol total s'obtiendra en faisant la somme des deux quantités Cholestérol libre et Cholestérol estérifié.

On peut d'ailleurs aussi bien opérer la saponification au début du dosage, ce qui permettra d'avoir avec le digitonose le Cholestérol total, une deuxième analyse non précédée de saponification fournira le Cholestérol libre d'où le Cholestérol estérifié par différence de ces deux quantités.

Pour si intéressantes que soient ces méthodes du point de vue chimique, elles ne sauraient répondre aux nécessités d'analyses nombreuses et effectuées en série. D'autre part, beaucoup plus qu'un résultat très précis nous désirions avoir un ordre de grandeur. Nous avons donc pensé qu'une méthode colorimétrique donnait pour cela une approximation suffisante.

Par ailleurs, nous avons dû nous placer dans les conditions d'analyse d'un laboratoire de chimie clinique, conditions qui se résument ainsi :

I. Le procédé employé doit nécessiter de faibles quantités de sang.

II. Etre d'une précision suffisamment grande.

III. Etre réalisable dans un délai assez bref pour renseigner le clinicien le plus rapidement possible.

Aujourd'hui, tous les laboratoires de chimie clinique sont d'accords pour reconnaître que les méthodes colorimétriques remplissent ces conditions.

Parmi ces méthodes, signalons surtout celle de GRIGAUT (19), qui utilise le solvant dit E.A.C. de CAMINADE (20).

Acetone.....	73 cm ³
Eau	18 cm ³
Alcool absolu.....	9 cm ³

et une solution de 0g.50 de digitonoside pour 100 cm³ de solvant E.A.C.

On dose ainsi le Cholestérol total et le Cholestérol estérifié sur 2 cm³ de sérum en se débarrassant par précipitation du Cholestérol libre avec le digitonoside dans le solvant E.A.C.

Divers auteurs ont critiqué cette méthode. CHARONNAT (21), en particulier, lui reproche son extraction incomplète, et PAGET souligne ce fait très important pour l'utilisation des résultats que l'emploi du solvant de CAMINADE donne des chiffres d'esters trop faibles.

Nous savons, en effet, que dans cette technique il y a adsorption d'esters, lors de la précipitation des complexes, adsorption qui augmente rapidement avec le temps de contact. Elle est d'autant plus prononcée que la proportion des esters par rapport au Cholestérol est plus faible.

PAGET et PIERRART (22) utilisant leurs recherches antérieures sur la précipitation du complexe de WINDAUS en milieu hydroacetonotrichloroéthylénique ont mis au point une méthode complète d'extraction du Cholestérol total permettant la détermination rapide du rapport

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$$

Cette technique est exposée dans plusieurs travaux, notamment dans la thèse de Mme JUAN (23), où l'on trouve également une justification expérimentale.

Sont par ailleurs indiquées les conditions nécessaires pour obtenir une bonne approximation :

1° le prélèvement devra être effectué sur un sujet à jeun.

2° l'analyse devra être effectuée :

a) soit sur le sérum séparé dès que possible du caillot et porté immédiatement au frigidaire à 4°.

b) soit sur le plasma d'un sang recueilli en présence de liquoïde Roche ou sur oxalate de potassium employé à la dose de 2 pour 1000 et porté immédiatement au frigidaire.

3° L'analyse devra être effectuée aussi rapidement que possible après le prélèvement.

Ces conditions ont été scrupuleusement respectées dans nos expériences.

Nous avons donc définitivement adopté la technique de PAOET et PIERRART qui nous a donné constamment des résultats satisfaisants ; au surplus nous avons plus d'une fois répété le dosage portant sur un même sérum et avons toujours obtenu des résultats ne différant pas entre eux de plus de 3 p.100.

Nos analyses ont toujours été effectuées sur le *sérum*, séparé dès que possible du caillot ; nous avons enfin systématiquement éliminé tous les échantillons partiellement hémolysés, puisque SPERRY (24) a montré que l'estérification du Cholestérol est minime dans le cas de sang hémolysé, par présence probable dans les globules d'un facteur inhibant l'action diastatique permettant la combinaison aux acides gras.

Quant au Cholestérol plasmatique, nous ne l'avons pas envisagé. Quoique le plasma paraisse être au premier abord un témoin plus fidèle des phénomènes qui se passent in vivo et soit le support des échanges vitaux, nous ne saurions oublier les résultats obtenus par divers auteurs, SPERRY et SCHOENHEIMER (25), PAOET et PIERRART (26), GARDNER, GAINSBOROUGH et MURRAY (27), Mme JUAN (23), résultats déjà signalés et qui montrent que les plasmas oxalatés, fluorés ou liquoïdés contiennent toujours moins de Cholestérol que les sérums correspondants.

Enfin, dans la mesure du possible, les prélèvements ont été faits chez les malades à jeun, environ à la même heure.

Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point dans les prochains chapitres.

CHAPITRE IV

LES ESTERS DU CHOLESTÉROL SUR LES SUJETS NORMAUX INFLUENCE DE L'ALIMENTATION

Afin d'avoir nous-mêmes une base de comparaison permettant d'apprécier l'importance des irrégularités constatées nous avons tenu à étudier quelques sujets normaux, ou du moins considérés comme tels, dans les conditions expérimentales que nous nous sommes fixées : (heure et mode de prélèvement du sang, technique bien déterminés). Ce n'est, en effet, qu'en adoptant un protocole expérimental nettement défini et toujours le même que nos résultats sont susceptibles d'une signification quelconque.

D'autre part nous savons que l'alimentation joue un rôle de premier plan parmi des facteurs physiologiques capables de faire varier la cholestérolémie totale et le rapport $\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$ (Mme. JUAN).

Si, en effet, le petit déjeuner ne semble pas exercer une influence nette, les chiffres obtenus pour le Cholestérol estérifié, pour le Cholestérol total et pour leur rapport étant sensiblement les mêmes avant et après les repas, il n'en est pas de même lorsque les prélèvements sont effectués chez le malade avant et après le repas de midi ; dans la majorité des cas on constate après le repas une baisse du Cholestérol total et une augmentation du Cholestérol estérifié avec par conséquent une augmentation du rapport.

INFLUENCE DE L'ALIMENTATION

SUR LE RAPPORT $\frac{E}{T}$

	AVANT				APRES			
	C.T.	C.E.	C.L.	E/T %	C.T.	C.E.	C.L.	E/T %
Petit Déjeuner	1,60	1,28	0,33	80	1,60	1,28	0,33	80
	1,97	1,22	0,75	62	1,97	1,83	0,84	57
	1,58	0,87	0,71	55	1,62	0,87	0,75	54
	1,62	1,02	0,60	63	1,66	0,9	0,70	57
	1,96	1,06	0,90	54	1,87	0,92	0,95	51
Repas de Midi	2,49	2,08	0,41	83,5	2,56	2,19	0,37	85,5
	2,08	1,74	0,36	82,6	2,08	2,00	0,08	96
	1,55	0,97	0,58	63,2	1,33	1,23	0,10	92,4
	2,29	1,87	0,42	81	2,25	1,87	0,38	83
	2,59	1,66	0,93	64	2,96	2,28	0,68	88

TABLEAU I

Le tableau ci-dessus objective ces données que nous reproduisons afin de comparer ces résultats à ceux obtenus dans les mêmes conditions chez les sujets atteints de troubles hépatiques divers, car si l'organisme humain possède, pour le Cholestérol, comme CHAUFFARD (28) l'a montré, un véritable système régulateur dont le chaînon le plus important est le foie par sa double fonction d'estérification du Cholestérol libre et par la transformation du Cholestérol en produits dérivés d'oxydation, on peut difficilement concevoir qu'il soit possible d'expliquer les variations que nous venons de noter sans faire intervenir la glande hépatique.

Le tableau II condense quelques uns de nos résultats concernant des sujets présumés normaux ou atteints d'affections supposées sans action sur la cholestérolémie.

On peut en tirer plusieurs conclusions :

1^o la cholestérolémie est une constante individuelle variant dans d'assez larges mesures du simple au double sans cause apparente, ce qui réduit sa signification physiopathologique.

2^o Au contraire le rapport $\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$ reste sensiblement constant comme le montre le graphique ci-dessous, dans lequel nous avons représenté les variations de ses écarts par rapport à la valeur considérée comme normale (70p.100) en fonction des écarts de la cholestérolémie totale par rapport à la valeur normalement admise (1,70 g. pour 1.000) ; l'allure de la courbe montre bien la disproportion entre les deux.

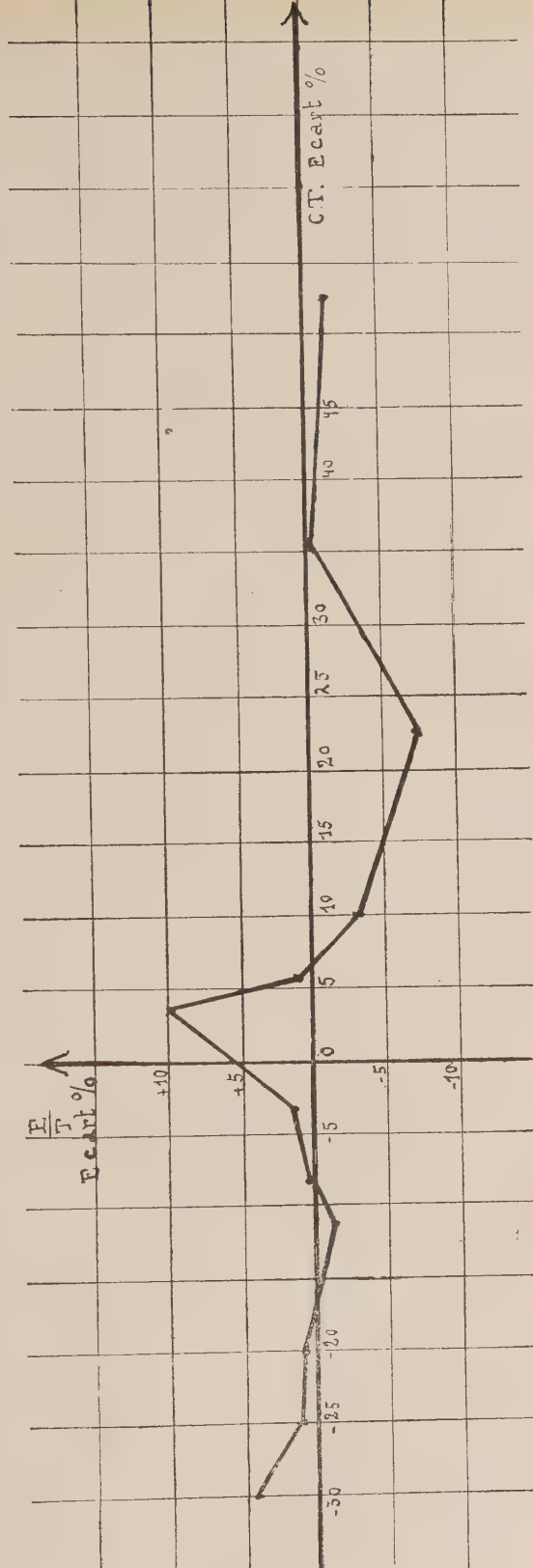
Ces faits ne sont d'ailleurs pas paradoxaux car, comme nous l'avons signalé au début de ce travail, le mécanisme régulateur de la cholestérolémie est soumis à un tel

VARIATIONS RELATIVES DU RAPPORT
 $\frac{E}{T}$ ET DE LA CHOLESTÉROLÉMIE
 TOTALE

Ecart %	C.T.	C.E.	C.L.	E/T	Ecart %
— 30	1.19	0,82	0.37	73	+ 4,3
— 24,7	1,28	0,91	0.37	71	+ 1,2
— 20.0	1.36	0.96	0.40	70,6	+ 0,9
— 11,2	1.51	1.04	0,47	68,8	— 1,3
— 8,2	1.56	1.10	0,46	70	0
— 3,0	1.65	1,17	0,48	71	+ 1,2
+ 3,4	1,7	1,35	0,38	77	+ 10,0
+ 5,5	1.80	1,36	0,44	71	+ 1,2
+ 10.0	1.87	1.28	0.59	68	— 3,0
+ 22,4	2.08	1,36	0,72	65	— 7,1
+ 35,2	2.36	1,66	0.70	70	0
+ 52.0	2.60	1.80	0.80	69	— 1,2

TABLEAU II

VARIATIONS RELATIVES DU RAPPORT $\frac{E}{T}$ ET DE LA CHOLESTÉROLÉMIE TOTALE



ensemble de facteurs différents dépendant d'organes nombreux, aux fonctions multiples, qu'il est aisé de concevoir la rareté relative de l'intégrité de tout le système, même si le sujet ne paraît pas porteur d'une affection nettement caractérisée.

Au contraire, la régulation du rapport E/T semble soumise, sinon uniquement, du moins en grande partie, au fonctionnement hépatique, sa constance est donc logique en l'absence de lésions du foie, c'est ce que nous avons pu constater à maintes reprises.

C'est l'étude de sa valeur dans les lésions hépatiques qui va nous retenir maintenant.

CHAPITRE V

LES ESTERS DU CHOLESTÉROL CHEZ LES HÉPATIQUES

Parmi les deux catégories d'hypercholestérolémie, si la première relative aux sujets atteints de lésions rénales et de maladies de la nutrition diverses, s'accompagne d'un rapport E/T normal, c'est-à-dire voisin de 70 p. 100, il n'en est pas de même de la seconde se montrant nettement en rapport avec des troubles fonctionnels de l'organe hépatique.

Ces hypercholestérolémies sont provoquées expérimentalement par la ligature du choledoque, chez le chien, et correspondent fréquemment à un ictère plus ou moins intense. Le taux des lipides du sang se trouve augmenté d'une façon parallèle à l'hypercholestérolémie comme dans les hypercholestérolémies rénales, ou diathésiques, mais ici les caractères différentiels se marquent par une absence de réactions au niveau des capsules surrénales dont le taux en Cholestérol et lipides reste strictement normal et surtout, comme l'ont montré GUY, LAROCHE et GRIGAUT (12) par un défaut d'estérification du Cholestérol abaissant dans des proportions souvent considérables le rapport E/T. Nous avons vu en effet que le siège de cette estérification est localisé dans le foie et que le degré d'insuffisance hépatique peut être jusqu'à un certain point évalué par la chute plus ou moins profonde de ce rapport.

Mais dans l'étude du retentissement sur le métabolisme du Cholestérol des troubles organiques ou fonctionnels du foie il y a lieu d'essayer de classer les faits : nous distinguerons schématiquement :

- 1° les sujets atteints d'insuffisance hépatique,
- 2° les sujets atteints de cirrhose.

I. — INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LES ESTERS DU CHOLESTÉROL CHEZ LES HÉPATIQUES.

Notre étude concernant les valeurs du rapport E/T au cours d'insuffisances hépatiques d'importance variable a été précédée de celles concernant l'influence de l'alimentation sur l'estérification du Cholestérol chez les sujets porteurs de ces lésions. Nous avons pensé que la comparaison avec cette étude effectuée précédemment chez des sujets normaux était susceptible d'éclairer le rôle joué par le foie.

Le tableau ci-dessous résume quelques uns de nos résultats relatifs non seulement aux insuffisances hépatiques mais aussi aux autres lésions (cirrhose, ictère, ascite.).

De ces chiffres résultent les conclusions suivantes :

- 1° dans la majorité des cas d'insuffisance hépatique, après le repas, le rapport E/T est abaissé, alors qu'il est en général augmenté dans les cirrhoses ;
- 2° l'influence indiscutable de l'alimentation cause une baisse plus ou moins importante du rapport, cette baisse étant d'autant plus importante que la cholestérolémie totale est elle-même plus forte ;
- 3° l'influence du repas de midi, toutes proportions gardées, n'est guère plus nette que celle du petit déjeuner.

Ces faits s'interprètent aisément ; en effet, le moment de la digestion correspond pour l'appareil digestif à une période d'activité intense portant sur les différents organes qui en font partie, donc plus spécialement sur celui auquel est dévolu le rôle le plus important, c'est-à-dire le foie.

On conçoit, par suite, qu'au cours d'une insuffisance hépatique, l'activité fonctionnelle de cet organe utilisée à des fins digestives voit ses autres possibilités diminuer en conséquence ; et si un organe normal répond à un surcroît passager de besoin par un égal surcroît d'activité pour assurer un fonctionnement physiologique *total* normal, il ne peut en être de même dans un organe lésé ; l'estérification du Cholestérol réalisée en grande partie dans le foie sera donc provisoirement ralentie ; il en résulte une baisse du rapport ainsi que des troubles divers portant sur le métabolisme lipidique en général, en particulier, la surcharge graisseuse du sang fréquemment observée dans l'insuffisance hépatique qui trouve son explication dans le fait que les esters du Cholestérol sont indispensables à un catabolisme lipidique normal.

Il est vraisemblable, quoique nous n'ayons pas eu l'occasion d'effectuer des recherches dans ce sens que l'alimentation augmente encore cette surcharge lipidique sanguine.

Dans la plupart des résultats mentionnés sur le tableau III, concernant des sujets atteints d'insuffisance hépatique, nous notons une hypocholestérolémie totale, en remarquant qu'il s'agissait d'insuffisances hépatiques légères.

INFLUENCE DE L'ALIMENTATION SUR LE RAPPORT $\frac{E}{T}$ CHEZ LES HÉPATIQUES

		AVANT				APRES			
		C. T.	C. E.	C. L.	E/T %	C.T.	C.E.	C.L.	E/T %
Petit Déjeuner	Insuffisance hépatique	1,28	0,77	0,51	60	1,33	0,75	0,58	56,4
	Gros foie	2,73	1,66	1,07	61	2,73	1,39	1,34	51
	Insuffisance hépatique	1,85	1,08	0,77	58	1,96	1,15	0,81	58
	Insuffisance hépatique	1,19	0,82	0,37	73	1,33	0,98	0,35	73
	Insuffisance hépatique	2,60	1,80	0,80	69	2,60	1,35	1,25	52
	Insuffisance hépatique	1,48	0,82	0,66	57	1,51	0,79	0,72	52
Repas de Midi	Cirrhose toxique	1,16	1,03	0,13	88,7	1,33	1,06	0,27	79,6
	Cirrhose avec ictère	1,81	1,51	0,30	83,4	1,81	1,42	0,39	78,4
	Cirrhose	1,78	1,57	0,21	88	1,63	1,33	0,30	81,5
	Ictère infectieux	2,25	1,85	0,40	82	2,28	1,83	0,45	80,2
	Insuffisance hépatique	1,97	1,22	0,75	62	1,97	1,13	0,84	57

TABLEAU III

Nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier l'influence de l'alimentation au cours des syndromes graves. Mais l'hypercholestérolémie qui, comme nous allons le voir, les accompagne souvent nous permet de penser que la baisse du rapport serait, dans ces cas, encore plus significative.

II. - LES VALEURS DU RAPPORT E/T CHEZ LES HEPATIQUES

1. - *Les esters du Cholestérol dans l'insuffisance hépatique.*

Nombreuses sont les variétés d'insuffisance hépatique rencontrées en clinique.

1° *La grande insuffisance* est due à une dégénérescence rapide et massive du parenchyme hépatique qui supprime ainsi d'une façon complète toutes les fonctions du foie, ces manifestations cliniques n'en sont pourtant pas moins variables du fait de l'intensité de la prédominance rencontrées en clinique.

La forme la plus fréquente de l'insuffisance hépatique est réalisée par *l'ictère grave* ; mais alors la symptomatologie est conditionnée par trois faits :

- a) *l'atteinte causale* qui frappe tout l'organisme et se manifeste par des symptômes généraux ;
- b) *l'insuffisance hépatique* ;
- c) *l'insuffisance rénale*.

Le syndrome humoral reflètera naturellement ce triple aspect.

2° Toutes les formes d'insuffisance qui ne sont ni massives et très objectives, ni légères et décelables seulement par des moyens d'investigation spéciaux, tou-

tes ces formes intermédiaires doivent se ranger dans la *forme moyenne*. Le type clinique principal en est donné par l'*ictère bénin* (ictère catarrhal bénin, ictère infectieux bénin ou ictère toxique).

3° Le grand caractère des *petites insuffisances hépatiques* réside dans ce fait que le diagnostic ne s'en impose pas par l'examen clinique seul, et nécessite des méthodes d'exploration fonctionnelle. D'ailleurs cette notion de l'insuffisance hépatique légère ou de l'*hépatisme* de GLENARD est difficile à préciser, il est impossible d'en fixer les limites ; il semble pourtant que l'extrême fragilité anatomique et physiologique du foie amène, à penser que la moindre altération digestive, la moindre infection, la moindre intoxication, ont une répercussion hépatique : altération passagère, minime, simple effleurage, mais altération certaine et que l'on doit pouvoir mettre en évidence.

C'est d'ailleurs pour cette mise en évidence des formes bénignes de lésions du parenchyme hépatique, que la clinique réduite à elle même se révèle parfois insuffisante tandis que le syndrome humoral est nécessairement plus pénétrant et permet un examen plus serré des faits.

Nous avons vu, d'autre part, que si la cholestérolémie est un procédé simple et rapide d'investigation de la fonction hépatique, la signification de la cholestérolémie totale est toute relative. Les écarts constatés chez les sujets normaux pouvant varier par rapport au taux admis comme taux moyen de — 30 à + 50 p. 100. CHABROL et CACHIN (29) ont, en effet, montré que les écarts constatés n'ont pas de rapport avec l'importance du syndrome.

Au contraire le rapport E/T est soumis à des variations infiniment plus réduites à telle enseigne que un écart de 10 pour cent, doit être considéré comme le maximum compatible avec l'intégrité du système régulateur de ce rapport c'est-à-dire, en fait, du foie.

Nous avons rassemblé dans le tableau IV les chiffres obtenus dans des syndromes analogues à des degrés divers de leur évolution.

Nous les avons schématiquement divisés en :

- 1^o Insuffisance hépatique bénigne.
- 2^o Insuffisance hépatique grave avec ictère infectieux.

Plusieurs données sont à considérer :

- 1^o La cholestérolémie totale.
- 2^o Le Cholestérol stérifié.
- 3^o Le rapport E/T.

Rappelons que les valeurs moyennes classiquement admises pour ces trois éléments sont :

	<i>Valeur moyenne</i>	<i>Limites extrêmes</i>
Cholestérolémie totale	1 20	1,0 — 1 509
Cholestérol stérifié	1,70	1,30 — 2,0
Rapport E/T	70%	60 % — 80 %

1) Au cours des insuffisances hépatiques légères, la cholestérolémie totale varie dans les limites relativement restreintes qui sont sensiblement celles admises pour les variations individuelles, variations dont l'origine est encore bien imprécise. Par contre le taux du Cholestérol estérifié est toujours abaissé, et à deux exceptions près, reste au dessous de la limite inférieure de variations normales. Ce fait indiscutable traduit le retentissement de la lésion hépatique sur l'estérification du Cholestérol.

LE RAPPORT $\frac{\text{CHOLESTÉROL ESTÉRIFIÉ}}{\text{CHOLESTÉROL TOTAL}}$ AU COURS

DES INSUFFISANCES HÉPATIQUES

		C. E.	C. L.	C. T.	E/T, %
1	« Hépatisme »	1,85	0,77	1,08	58
2	Insuffisance hépatique	1,76	0,96	0,80	54,8
3	Insuffisance hépatique	1,62	1,02	0,60	63
4	« Hépatisme »	1,58	0,87	0,71	35
5	« Hépatisme »	1,55	0,97	0,58	63,2
6	Insuffisance hépatique	1,48	0,82	0,60	57
7	Insuffisance hépatique subictère	1,40	0,87	0,53	62
8	Insuffisance hépatique	1,38	1,00	0,58	63
9	Insuffisance hépatique et anémie	1,28	0,77	0,51	60
10	Insuffisance hépatique grave	1,97	1,22	0,75	62
11	Insuffisance hépatique	1,96	1,06	0,90	54
12	Lésions hépato-rénales	2,04	1,27	0,77	60
13	Insuffisance hépatique	2,08	0,93	1,15	55
14	Ictère grave et acidose	2,29	1,00	1,29	43,6
15	Ictère grave	2,32	1,27	1,05	45
16	Insuffisance hépatique et subictère	2,81	1,65	1,15	58,7
17	Ictère infectieux grave	2,82	0,71	2,11	25
18	Ictère chez un diabétique	2,85	1,23	1,52	38

TABLEAU IV

Quant au rapport lui-même, il est naturellement fonction des deux facteurs et sa valeur dépend à la fois du fonctionnement hépatique et de la cholestérolémie totale.

2) Dans les insuffisances hépatiques graves, la cholestérolémie totale est presque constamment supérieure à la normale, fait qui peut avoir une triple origine :

a) soit le *trouble hépatique* lui-même, c'est-à-dire une accumulation relative du Cholestérol sanguin par impuissance de la part du foie à le faire évoluer vers ses voies métaboliques habituelles ;

b) soit un *état réactionnel* de l'organisme se traduisant par une augmentation de la substance hautement antitoxique qu'est le Cholestérol ;

c) soit enfin un *retentissement sur le rein* du facteur étiologique souvent infectieux, cause de l'insuffisance hépatique, c'est-à-dire une lésion rénale secondaire se traduisant par une rétention sanguine du Cholestérol comme l'ont montré GRAVILA et BERIARU (30) et comme l'attestent nos observations 12, 14 et 17.

La valeur de Cholestérol estérifié est ici sous la double dépendance d'une part de la cholestérolémie totale, d'autre part de la lésion hépatique. Effectivement l'estérification du Cholestérol étant comme toutes les estérifications une réaction d'équilibre, est soumise à l'influence des concentrations des substances réagissantes (loi d'action des masses) ; par conséquent l'augmentation du Cholestérol devrait se traduire, si le foie était normal, par une augmentation du Cholestérol estérifié ; nous rejoignons ainsi le second facteur qui règle ce taux, à savoir l'état du foie, qui, en somme, n'agis-

sant qu'au ralenti s'oppose à cette augmentation ; on conçoit ainsi que dans le plupart des résultats que nous rapportons, par suite du jeu de ces deux mécanismes opposés nous ayons un taux sensiblement normal du Cholestérol estérifié.

Enfin, le rapport sera nécessairement diminué puisqu'il représente le quotient de deux facteurs dont le premier est normal ou subnormal, le second étant augmenté.

Il résulte de ces faits expérimentaux en complète concordance avec ce que nous savons de la physiologie du Cholestérol que l'appréciation du degré d'insuffisance hépatique basé sur son estérification ne prend sa pleine signification que par l'examen comparé des deux données : Cholestérol estérifié et de leurs rapports.

Par ce moyen seulement peut être mise en lumière l'éventualité de troubles localisés ou généraux associés au syndrome hépatique que l'on veut explorer.

II.— *Les esters du Cholestérol chez les cirrhotiques.*—
Les cirrhoses qui peuvent être des formes cliniques de l'insuffisance hépatique moyenne constituent souvent des affections nettement individualisées caractérisées soit par une dégénérescence plus ou moins profonde du parenchyme hépatique (cirrhose atrophique) soit par l'envahissement du foie par le tissu interstitiel (cirrhose hypertrophique) entraînant de ce fait un syndrome d'insuffisance plus ou moins intense. Le foie présente cependant comme tous les autres organes un parenchyme de luxe (GARNIER) ; il a donc un potentiel plus grand qu'il n'est nécessaire pour assurer ses fonctions ; on

peut, en effet en amputer une partie importante sans qu'aucun trouble se manifeste. C'est ce que FIESSINGER appelle la marge de sécurité du foie. Cette notion nous permet de prévoir que les cirrroses hypertrophiques que nous avons plus particulièrement étudiées auront un retentissement relativement modéré sur le fonctionnement hépatique.

Ces résultats rassemblés dans le tableau V résument nos observations.

Nous voyons ainsi que dans la majorité des cas la cholestérolémie totale est très élevée, excepté dans les cas exceptionnellement graves (Observ. Nos II, VIII et IX). Ce fait est vraisemblablement explicable par l'une des trois causes envisagées.

Le taux du Cholestérol estérifié est normal ou élevé. Il en résulte la plupart du temps un maintien du rapport ce qui revient à dire que le problème est en somme ramené à apprécier le degré d'insuffisance hépatique consécutive à la cirrhose, les conclusions du paragraphe précédent gardent donc toute leur valeur.

Ces faits notés chez les hépatiques nous permettent donc de considérer l'estérification du Cholestérol comme un test précieux pour l'appréciation du fonctionnement du foie.

Nous allons rapidement dans un dernier chapitre comparer ces résultats à ceux antérieurement obtenus et en déduire nos conclusions générales.

LE RAPPORT $\frac{\text{CHOLESTEROL ESTERIFIE}}{\text{CHOLESTEROL TOTAL}}$
CHEZ LES CIRRHOTIQUES

		C. T.	C. E.	C. L.	E T, °
1	Cirrhose atrophique	1,71	1,17	0,54	68
2	Cirrhose hypertrophique	1,36	0,96	0,40	70,6
3	Cirrhose hypertrophique - Anémie	2,15	1,40	0,75	65
4	Cirrhose hypertrophique	1,55	1,08	0,47	70
5	Maladie de Banti	2,73	1,66	1,07	61
6	Cirrhose hypertrophique - Ascite	1,87	1,28	0,59	68
7	Cirrhose hypertrophique - Ictère	2,34	1,95	0,39	83
8	Cirrhose hypertrophique	1,16	1,03	0,13	88,7
9	Cirrhose	1,10	0,71	0,39	61,2

TABLEAU V

CONCLUSION

Les résultats que nous venons d'exposer sont un peu différents de ceux trouvés par LAROCHE, GRIGAUT et COSTES.

Ils sont dans l'ensemble un peu plus élevés, mais il semble que cette différence soit imputable à la cholestérolémie totale plutôt qu'au taux du Cholestérol estérifié qui dans la majorité sinon dans la totalité des cas est inférieure au taux normal.

Les moyennes des chiffres obtenus sont :

	Insuffisance hépatique légère	Insuffisance hépatique grave
Cholestérolémie totale	1,55	2,35
Cholestérol estérifié	0,89	1,15
Cholestérol libre	0,66	1,20
Rapport E/T	57,4	48,9

Ces chiffres montrent que dans les insuffisances hépatiques graves, malgré un taux plus élevé du Cholestérol estérifié le rapport E/T est tout de même plus bas que dans les insuffisances légères.

Nous avons montré, en effet, que d'importantes lésions hépatiques étaient susceptibles d'avoir un retentissement rénal se traduisant par une élévation de la cholestérolémie totale ; c'est donc seulement les proportions relatives du Cholestérol estérifié et du Cholestérol total qui nous renseigneront.

Nous pouvons dire que :

1° dans les *insuffisances hépatiques légères* le rapport E/T est compris entre 50 et 60 p. 100 avec une hypocholestérolémie totale indiscutable.

2° dans les *insuffisances graves*, le rapport E/T est inférieur à 50 p. 100 et peut descendre jusqu'à 30 et 25 p. 100. (Observ. N° CXII) la cholestérolémie totale étant en général supérieure à la normale.

D'une manière générale nous ne devons pas être étonnés de trouver des chiffres paraissant trop élevés en égard de l'insuffisance hépatique ; c'est qu'en effet celle-ci procède en clinique de toute autre façon que dans l'expérimentation : l'une est instantanée, l'autre en général lente et progressive. Sans doute il existe des insuffisances hépatiques aiguës, tantôt primitives, comme dans l'atrophie jaune aiguë, la spirochétose, l'ictère infectieux, certaines intoxications aiguës, tantôt secondaires au cours des maladies infectieuses caractérisées, soit légères disparaissant rapidement, sans jamais présenter de troubles du rapport E/T, soit graves, et alors très proches de l'hépatite expérimentale aiguë comme c'est le cas pour une de nos observations. D'autre part, la marge de sécurité de FIESSENGER explique en partie que nos rapports ne soient pas aussi abaissés que l'on serait en droit de l'attendre.

Cela est du enfin à ce que dans la méthode de GRIGAUT il y a adsorption d'esters lors de la précipitation du complexe Cholestérol-digitonoside, adsorption d'autant plus prononcée que la proportion des esters par rapport au Cholestérol libre est plus faible. Cela explique que l'on puisse observer avec ce procédé la disparition

presque complète des esters et que les chiffres trouvés par LAROCHE, GRIGAUT et COSTES soient nettement inférieurs à ceux obtenus ici par la technique de PAGET et PIERRART.

Quant aux résultats trouvés chez les sujets atteints de cirrhose, les moyennes sont :

Cholestérol total 1,77

Cholestérol estérifié 1,25

Cholestérol libre 0,52

Rapport E/T 70,6

Ces chiffres imposent les conclusions suivantes :

En général les résultats concernant le Cholestérol normaux chez les cirrhotiques excepté lorsque l'insuffisance hépatique plus ou moins importante qui en est la conséquence exerce l'influence que nous venons d'indiquer.

En résumé et en conclusions nous dirons :

1° le foie est un des principaux agents régulateurs de l'estérification du Cholestérol.

2° les résultats obtenus n'ont de signification que si on veut bien prendre en considération simultanément tous les éléments.

3° L'hypothèse d'une lésion locale surajoutée ou d'un trouble général de l'organisme consécutif à la lésion hépatique peut être formulée par l'examen de la cholestérolémie totale.

4° L'insuffisance hépatique élève, en général, le taux du Cholestérol total dès qu'elle est grave et abaisse le rapport par l'existence simultanée de cette hypercholestérolémie et de la diminution du taux du Cholestérol estérifié.

5° Les cirrhoses laissent normal le métabolisme du Cholestérol dans la mesure où elles ne s'accompagnent pas d'insuffisance hépatique importante.

6° L'influence de l'alimentation contribue à mettre en évidence le rôle du foie dans la formation des esters du Cholestérol, en réalisant en somme un surcroît momentané de travail physiologique demandé à cet organe, surcroît auquel il répond plus ou moins selon l'importance de la lésion dont il est atteint.

BIBLIOGRAPHIE

- 7 ABELOUS (J.-E.) et SOULA (L.-C.) — Fonction cholestérinogène de la rate. *C. R. Soc. Biol.*, 1920, p. 455.
- 16 ADLER, LEMMAL et EPSTEIN — Diminution des esters du Cholestérol dans les lésions hépatiques. *Arch. of intern. Méd.*, 1931, 47.
- 2 AUJALEU, BUGNARD, COLOMBIES (F.-H.) et GUILHEM — Sur la cholestérolémie au cours de la grossesse. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, p. 1461.
- 14 BLOOR (W.-R.) — The fatty acids of blood plasma. The distribution of the insaturated acids. *J. biol. Chem.*, 1934, 59, p. 543.
- 5 BUGNARD (L.-C.) — Coagulation du sang et teneur du sérum en Cholestérol. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, 102, p. 291.
- 20 CAMINADE — Sur quelques modifications apportées au dosage du Cholestérol. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1922, 4.
- 29 CHABROL et CACHIN — Hypercholestérolémie et insuffisance hépatique. *J. Méd. fr.*, 1937, 26, N° 8, pp. 261-267.
- 21 CHARONNAT — Les substances libérant le Cholestérol du support protéidique. *J. Phys. et Chim.*, 1936, 1, p. 307.

- 6 CHAUFFARD (A.), LAROCHE (G.) et GRIGAUT (A.). — La teneur en cholestérine des capsules surrénales dans différents états pathologiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1912, p. 23.
- 28 CHAUFFARD (A.) — Les variations de la cholestérolémie dans le cycle menstruel. *Presse médicale*, 1917, p. 329.
- 8 COLOMBIES (F.-H.) — Recherches expérimentales et cliniques sur la cholestérine et son métabolisme. Thèse, Toulouse, 1924.
- 9 DUCCESCHI — *Arch. di Farmacologia*, 27, p. 118.
- 27 GARDNER, GAINSBOROUGH et MURRAY — Note sur l'effet des anticoagulants. *J. of. biol. Chem.*, 1938, 32, pp. 1457-1459.
- 30 GRAVILA et BERIARU — La cholestérolémie dans les néphrites chroniques. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 99, p. 1814.
- 10 GRIGAUT (A.) — La Cholestérine. Ses variations et ses mutations dans l'organisme. *Mémoire d'agrégation*. Paris, 1926.
- 19 GRIGAUT (A.) — Dosage du Cholestérol libre. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 112, p. 34.
- 13 HURTLE — *Z. für Physiol. Chem.*, 1895-96, 21.
- 23 JUAN (Simone). — La détermination du rapport Cholestérol estérifié. Cholestérol total dans le sérum sanguin (Conditions de prélèvement). Thèse Phie Montpellier, 1941.

- 3 LAROCHE (G.) et GRIGAUT (A.) — La cholestérolémie : métabolisme, clinique, thérapeutique. *J. méd. fr.*, 1935, 24.
- 4 LAROCHE (G.) et GRIGAUT (A.) — Signification clinique de la cholestérolémie. *J. méd. fr.*, 1937, 26, N. 8.
- 12 LAROCHE (G.), GRIGAUT (A.) et COSTES — Les variations du rapport esters du Cholestérol au cholestérol total en pathologie. *Presse Médicale*, 12 septembre 1934.
- 1 LEURET et DUTRENIT — Le Cholestérol. Baillière, éditeur, 1934.
- 11 MORAIS, SARMENTO (A. de) et BRUNO DA COSTA — Le rapport entre le Cholestérol et ses esters dans affections hépatiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 1, p. 449.
- 22 PAGET (M.) et PIERRAT (G.) — Recherches sur la détermination du taux du Cholestérol et de ses esters dans le sérum et le plasma sanguins. *Questions méd. actualités*, mai 1939, 9^e année, N^o 5, pp. 1-32.
- 26 PAGET (M.) et PIERRART (G.) — Sur la teneur en Cholestérol du sérum et du plasma sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 126, p. 1204.
- 24 SPERRY — La Cholestérase du sang. *J. biol. Chem.*, 1935, 109, p. 467-478.
- 25 SPERRY et SCHÖENHEIMER — Comparaison du taux du Cholestérol du sérum, du plasma hépariné et du plasma oxalaté. *J. biol. Chem.*, 1935, 110, pp. 655-668.

- 15 THANNAUSER et SKLABES — *Presse médicale* du 12 septembre 1934. Cités dans l'article de Laroche, rGigaut et Costes, sur les variations du rapport esters du Cholestérol au Cholestérol total en pathologie.
- 17 WIDAL — *Presse médicale* du 12 septembre 1934 dans l'article de Laroche, Grigaut et Costes sur les variations du rapport esters du Cholestérol au Cholestérol total en pathologie.
- 18 WINDAUS — Über die quantitative Bestimmung des Cholesterin und des Cholesterinester in einigen normalen und pathologischen Nieren. *Z. Physiol. Chem.* 1910, **65**, p. 147.
-

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*Le Cholestérol total et estérifié du
sérum sanguin, à l'état normal et
dans certains états hépatiques,*

par André ILLAIRE.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 20 Juin 1942.

Le Professeur,
P. CRISTOL.

Vu :
Montpellier, le 22 Juin 1942.

Le Doyen,
G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Montpellier, le 23 Juin 1942.

Le Recteur,
J. SARRAILH.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les
opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées
doivent être considérées comme propres à leur auteur ;
qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

TABLE DES MATIÈRES

	<i>Pages</i>
INTRODUCTION	11
CHAPITRE I.— Généralités sur la physiologie du Cholestérol	13
CHAPITRE II.— Le rapport $\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}}$ sa signification	21
CHAPITRE III.— Technique employée. Sa justification .	27
CHAPITRE IV.— Les esters du Cholestérol chez les sujets normaux, influence de l'alimentation .	31
CHAPITRE V.— Les esters du Cholestérol chez les hépatiques	37
I. Influence de l'alimentation	38
II. Les valeurs du rapport E/T chez les hépatiques	41
1) insuffisance hépatique	41
2) cirrhoses	46
CONCLUSIONS	49
BIBLIOGRAPHIE	53

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



EX TYPIS

CHASTANIER FRÈRES ET ALMERAS

NIMES — MCMXLII

